

Titre : Utilisation d'un dérivé de biguanide pour protéger la peau des radiations UVB.

5

La présente invention concerne l'utilisation d'un dérivé de biguanide pour protéger la peau contre les effets nocifs des radiations UVB et/ou pour protéger la peau contre les effets indésirables et/ou inesthétiques des
10 radiations UVB.

Il est connu que les rayonnements ultraviolets (UV) de longueurs d'ondes comprises entre 280 nm et 400 nm qui arrivent sur la peau en provenance du soleil, sont de 2 types, à savoir les UVA et les UVB. Les rayons de
15 longueur d'ondes comprises entre 280 nm et 320 nm, appelés UVB sont très énergétiques mais pénètrent peu profondément dans la peau. Ils sont à l'origine des érythèmes et des brûlures cutanées, et empêchent ainsi le développement du bronzage. Leur pouvoir érythémal est 1000 fois supérieur aux UVA et leur participation à la genèse des cancers est non
20 négligeable.

On sait également que la sensibilité aux rayonnements solaires est très variable selon l'individu. Elle est fonction de ce qui est appelé le « phototype » de l'individu. Il faut aussi différencier les effets des UV aux doses habituelles en fonction de la fréquence d'exposition. En effet, une
25 exposition aux UVA d'énergie moyenne n'entraîne qu'une pigmentation, alors qu'une exposition aux UVB d'énergie moyenne n'entraîne qu'un coup de soleil. Par contre les expositions longues et chroniques aux UVB entraînent la sénescence cutanée et les cancers cutanés. En effet à long terme, les rayons solaires sont responsables du vieillissement de la peau,
30 (les rides, la couperose, l'amincissement de la peau), et surtout des cancers de la peau. 95 % de ces cancers sont situés aux endroits les plus souvent

exposés au soleil. Les coups de soleil sévères au cours de la jeunesse peuvent donner des cancers graves à l'âge adulte.

De nombreux filtres solaires sont connus à ce jour. Toutefois, en raison du besoin de plus en plus important de tels filtres afin de se protéger du soleil
5 tout en bronzant, la recherche de nouveaux produits protégeant la peau contre les UVB est toujours d'actualité.

De façon surprenante, les inventeurs ont découvert qu'un dérivé de biguanide, avantageusement la metformine, avait un effet protecteur de la
10 peau contre les UVB.

Des compositions pharmaceutiques à base de biguanides sont déjà connues. Elles sont utilisées sous forme orale dans le traitement de certaines formes de diabète, et principalement du diabète du type II non
15 insulino-dépendant, comme agents antihyperglycémiants qui favorisent le retour à l'équilibre glycémique.

La metformine est le dérivé de biguanide le plus utilisé dans ce type de traitement.

Ce médicament est administré par voie orale sous forme de comprimés
20 contenant 500, 850 mg ou 1 g. de principe actif.

La posologie journalière est comprise entre 1 et 2 g. quelques fois plus.

L'évaluation clinique de la metformine en phase I a montré l'absence de toxicité de la molécule étudiée aux doses hypoglycémiantes. La tolérance au produit se révèle bonne, sa toxicité chronique quasi-nulle. Il n'y a pas de
25 modification de la croissance ni du comportement des animaux; la formule sanguine, l'urémie et les fonctions hépatiques ne sont pas altérées.

L'effet antihyperglycémique de la metformine serait dû d'une part à l'augmentation de l'activité de l'insuline endogène et d'autre part à l'action de la metformine à travers des mécanismes indépendants de l'insuline. En
30 effet, l'action de la metformine se traduit par la diminution de l'absorption intestinale du glucose, l'augmentation de l'absorption cellulaire du glucose sanguin et la diminution de la production du glucose par le foie (suppression

de la néoglucogenèse) ainsi que la quantité d'insuline nécessaire pour normaliser la glycémie. Ces effets résultent, en partie, du pouvoir de la metformine à amplifier l'action de l'insuline existante par une augmentation de l'activité de l'enzyme tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, ce qui

5 déclenche la cascade de signalisation "post-récepteur".

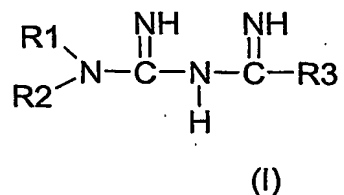
La metformine est également connue dans des compositions topiques pour favoriser la cicatrisation et comme ayant une action angiogénique (FR 2 809 310).

De plus, certains dérivés de biguanides sont également connus comme

10 ayant une action anti-inflammatoire (US 4 163 800).

Toutefois, aucun de ces documents ne décrit ni ne suggère l'utilisation d'un dérivé de biguanide pour protéger la peau contre les UVB.

15 La présente invention concerne donc l'utilisation d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



20 dans laquelle :

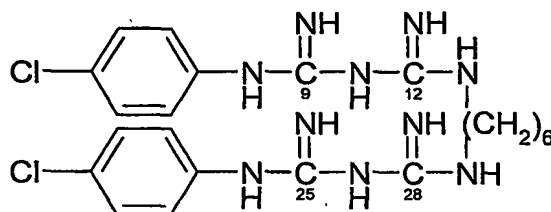
les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

25 ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇ pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

ou de son sel pharmaceutiquement acceptable

30 à l'exception du composé de formule



pour fabriquer un médicament destiné à protéger la peau contre les effets nocifs des radiations UVB.

- 5 Par le terme de « groupe alkyle en C₁-C₇ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle en C₁-C₇, linéaire ou ramifié, comme par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle ainsi que leurs isomères.
- Par le terme de « groupe cycloalkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbones, comme par exemple le groupe cyclohexanyle.
- 10 Par le terme de « hétérocycle », on entend au sens de la présente invention tout cycle contenant de 3 à 7 atomes, un ou plusieurs d'entre eux étant un hétéroatome tel que par exemple l'atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, les autres étant des atomes de carbones.
- 15 Par le terme de « groupe alcényle en C₂-C₇ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alcényle en C₂-C₇, linéaire ou ramifié tel que les groupes vinyle ou allyle.
- Par le terme de « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aromatique hydrocarboné tel que par exemple le groupe phényle, qui peut contenir un ou plusieurs substituants, comme par exemple, un groupe alkyle en C₁-C₇ tel que défini ci-dessus, un groupe alcényle en C₂-C₇ tel que défini ci-dessus, ou un halogène.
- 20 Par le terme de « groupe hétéroaryle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aromatique hydrocarboné contenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que par exemple des atomes de soufre, d'azote ou d'oxygène, et pouvant porter un ou plusieurs substituants, comme par exemple, un groupe alkyle en C₁-C₇ tel que défini ci-dessus, un groupe
- 25

alcényle en C₂-C₇ tel que défini ci-dessus, ou un halogène. Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, isoxazyle, pyridyle, pyrimidyle.

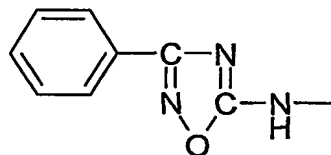
Par le terme de « groupe alkylène en C₂-C₇ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkylène en C₂-C₇ tels que par exemple les groupes éthylène, triméthylène, tétraméthylène ou pentaméthylène.

Par le terme « de sel pharmaceutiquement acceptable », on entend au sens de la présente invention tout sel préparé à partir de tout acide non toxique pharmaceutiquement acceptable, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent l'acide acétique, benzènesulfonique, benzoïque, citrique, éthanesulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, bromhydrique, chlorydrique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, succinique, tartarique et paratoluènesulfonique. Avantageusement, on utilise l'acide chlorhydrique.

Dans un mode de réalisation de l'invention, le médicament est destiné à protéger la peau contre les coups de soleil et les cancers de la peau

De façon avantageuse, le médicament a une activité protectrice vis à vis de l'effet photo immunosuppresseur induit par une irradiation UVB sur les cellules de Langerhans.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le groupe R₃ représente l'amine secondaire de formule suivante :



Dans un mode avantageux de réalisation de l'invention, le groupe R₃ représente NH₂.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇.

Avantageusement, le dérivé de biguanide est la metformine, de façon encore plus avantageuse sous la forme d'un chlorhydrate.

En particulier, le médicament peut se présenter sous une forme pharmaceutique à usage local, avantageusement du type huile, crème, mousse, liniment, lotion, pommade, liquide, gel, lait ou « spray ». Les formes peuvent être à véhicule monophasique constituées d'un gel neutre d'hydroxypropylcellulose ou d'un gel chargé formé de carboxyméthylcellulose de sodium. On peut également préparer des crèmes, formes à véhicule biphasique, comportant une phase hydrophile dispersée dans une phase lipophile.

Avantageusement, le médicament contient de 0,02 à 2% en poids du dérivé de biguanide de formule générale I ou de son sel pharmaceutiquement acceptable et un excipient approprié. Ces excipients peuvent être choisis parmi des composés présentant une bonne compatibilité avec ce principe actif. Il s'agit par exemple des polymères hydrosolubles de type polymère naturel, tels les polysaccharides (gomme xanthane, gomme de caroube, peptine...) ou polypeptides, des dérivés cellulosiques type méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose ou encore des polymères synthétiques, polaxamers, carbomers, PVA ou PVP.

Enfin, il est à la portée de tout homme de l'art d'ajouter dans cette composition cosmétique divers excipients type cosolvant comme l'éthanol, le glycérol, l'alcool benzylique, des humectants (glycérol), des agents facilitant la diffusion (transcurol, urée), ou encore des conservateurs antibactériens (p-hydroxybenzoate de méthyle à 0,15%). Elle peut également contenir des agents tensioactifs, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants, d'autres principes actifs conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique, des oligo-éléments, des

huiles essentielles, des parfums, des colorants, du collagène, des filtres chimiques ou minéraux, des agents hydratants ou des eaux thermales.

Avantageusement ce médicament antisolaire se présente sous la forme
5 d'une émulsion de type huile-dans-eau (c'est-à-dire un support pharmaceutiquement acceptable constitué d'une phase continue dispersante aqueuse et d'une phase discontinue dispersée huileuse) qui contient, à des concentrations diverses, le dérivé de biguanide selon la présente invention seul ou en association avec un ou plusieurs filtres
10 organiques classiques, lipophiles et/ou hydrophiles, capables d'absorber sélectivement les rayonnements UV nocifs, le dérivé de biguanide et éventuellement ces filtres (et leurs quantités) étant sélectionnés en fonction du facteur de protection solaire recherché (le facteur de protection solaire s'exprimant mathématiquement par le rapport du temps d'irradiation
15 nécessaire pour atteindre le seuil érythématogène avec le filtre UV au temps nécessaire pour atteindre le seuil érythématogène sans filtre UV). Par ailleurs, des (nano)pigments minéraux (on entend par « nanopigments » des pigments dont la taille moyenne des particules primaires n'excède généralement pas 100 nm, cette taille étant de
20 préférence comprise entre 5 nm et 100 nm, et plus préférentiellement encore comprise entre 10 et 50 nm) à base d'oxydes métalliques, et en particulier d'oxyde de titane, peuvent être utilisés dans le médicament selon la présente invention. On sait en particulier que ces substances, qu'elles soient ou non associées avec des filtres organiques usuels absorbeurs
25 d'UVA et/ou UVB, sont capables d'apporter aux compositions antisolaires qui les contiennent un certain pouvoir photoprotecteur propre ou complémentaire, toutefois assez limité, et ceci en agissant par simple blocage physique des rayons UV (mécanismes de réflexion et/ou diffusion du rayonnement).

30

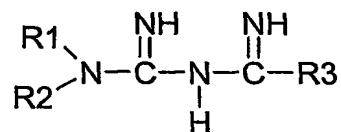
Dans le but d'améliorer les propriétés du médicament selon la présente invention, il est par ailleurs intéressant d'introduire dans ce dernier des

polymères épaississants à propriétés émulsionnantes et parmi lesquels on peut tout particulièrement citer les copolymères réticulés de type acide acrylique/acrylates d'alkyles en C₁₀-C₃₀, tels que ceux connus sous les noms de marque « PEMULEN TR-1 » et « CARBOPOL 1342 » de chez
 5 Goodrich, dont l'emploi est en fait aujourd'hui des plus répandu.

Dans un mode de réalisation particulière de l'invention, le dérivé de biguanide ou son sel pharmaceutiquement acceptable est combiné avec au moins un autre principe actif.

10

La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



15

(I)

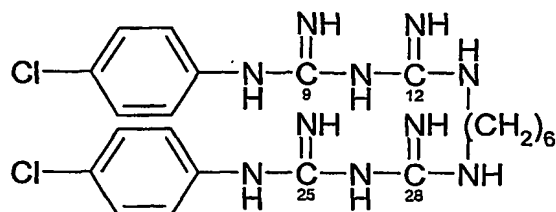
dans laquelle :

les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe
 20 aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇ pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

25 ou de son sel pharmaceutiquement acceptable
 à l'exception du composé de formule



pour protéger la peau contre les effets indésirables et/ou inesthétiques des radiations UVB, tels que par exemple coups de soleil, le vieillissement, (apparition des rides et des taches brunes).

5

Les exemples ci-après de compositions selon l'invention et d'étude d'activité sont donnés à titre d'illustration et sans caractère limitatif.

EXEMPLES

10

Plusieurs formes pharmaceutiques ont été préparées sans agent conservateur. Les pourcentages sont exprimés en poids.

Exemple de formulation 1 :

15 Metformine : 1%.

Gel neutre d'hydroxypropylcellulose (Klucel d'Aqualon type 99 MF EP) à 2,9% : complément à 100%.

Exemple de formulation 2 :

Metformine : 1%.

20 Gel chargé de carboxyméthylcellulose de sodium (Aqualon) à 4,5% : complément à 100%.

Exemple de formulation 3 :

Metformine : 1% en poids par rapport à la phase lipophile.

25 Emulsion d'hydrocérine (excipient gras de chez Roc® contenant de la vaseline, de l'huile de paraffine, des triglycérides, des éthers de polyoxyéthylène et de la cérésine) à 33% (H/L) : complément à 100%.

ETUDE DE L'ACTIVITE PROTECTRICE D'UNE POMMADE COMPRENANT DE LA METFORMINE VIS A VIS D'UN EFFET IMMUNOSUPRESSEUR SUR LES CELLULES DE LANGERHANS

- 5 Cette étude a pour but de mettre en évidence l'activité protectrice de la metformine vis-à-vis d'un effet photo immunosuppresseur (déplétion des cellules de Langerhans) induit par une irradiation UVB, sur un modèle de peau humaine maintenue en survie.

L'activité photo immunosuppressive induite par les UVB est évaluée par le

- 10 dénombrement des cellules de Langerhans dans épiderme séparé et dans les coupes tissulaires après marquage anti-CD1a.

Mode opératoire

Explants :

- 15 27 explants de peau humaine ont été préparés et mis en survie en milieu de culture. Ils sont répartis en 9 lots de trois explants : trois lots témoins, trois lots excipients et trois lots pommade contenant de la metformine à 1 % (exemple de formulation 3).

20 ***Irradiation :***

3 lots (témoin, excipient et pommade) sont exposés à une irradiation UVB de 4 J/cm², trois lots (témoin, excipient et pommade) à une irradiation UVB de 6 J/cm² et les trois derniers lots sont placés à l'obscurité le temps de l'irradiation.

25

Application des produits en mode préventif :

L'application quotidienne de pommade est de 4 mg par explant, pendant 3 jours avant l'irradiation.

30

Histologie :

L'analyse des explants témoins et traités a été réalisée 24 h après l'irradiation.

- 5 L'immunomarquage des cellules de Langerhans avec l'anti-CD1a a été effectué dans épiderme séparé et dans les coupes tissulaires.

Résultats

10

Explants Témoins non irradiés:

Les cellules de Langerhans observées sont très grandes, très dendritiques, montant bien dans l'épiderme.

- 15 ***Explants Témoins irradiés avec UVB à 4 J/cm² et à 6 J/cm²:***

Le nombre des cellules de Langerhans est nettement plus faible par rapport au témoins non irradiés. Elles ont des corps cellulaires condensés et une forte diminution de la dendricité.

- 20 ***Explants traités avec les excipients seuls irradiés à 4 J/cm² et à 6 J/cm².***

Les cellules de Langerhans sont en déplétion. Leur morphologie est identique à celle visualisée dans les explants irradiés à 4 J/cm² et à 6 J/cm² et non traités.

25

Explants traités avec la pommade et irradiés à 4 J/cm² et à 6 J/cm² :

Le nombre des cellules de Langerhans est plus important dans les explants irradiés et traités avec la pommade contenant la metformine, que dans les explants irradiés non traités. De plus ces cellules sont bien dendritiques et

30 ont la morphologie générale proche de celle observée dans les explants non irradiés.

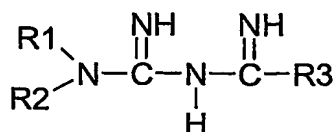
Conclusions

Les résultats des études histologiques et notamment l'immunomarquage des cellules de Langerhans dans des explants soumis aux observations 24
5 heures après l'irradiation montrent l'action protectrice de la metformine. En effet, lorsque la pommade est appliquée préventivement, son activité protectrice est très significative ce qui se traduit par un grand nombre de cellules Langerhans conservées intactes.

Sur la base de ces résultats, on peut donc envisager l'utilisation de la
10 metformine pour la prévention des agressions des rayons solaires.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



5

(I)

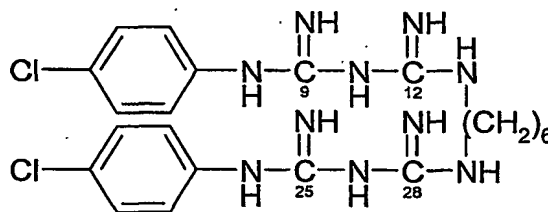
dans laquelle :

les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇ pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

ou de son sel pharmaceutiquement acceptable à l'exception du composé de formule



pour fabriquer un médicament destiné à protéger la peau contre les effets nocifs des radiations UVB.

2. Utilisation selon la revendication 1 destinée à protéger la peau contre les coups de soleil et les cancers de la peau.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 pour fabriquer un médicament ayant une activité protectrice vis à vis de l'effet photo immunosuppresseur induit par une irradiation UVB sur les cellules de Langerhans.

25

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇.

5 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le groupe R3 représente NH₂.

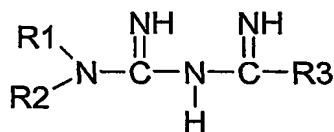
6. Utilisation selon la revendication 5 caractérisée en ce que le dérivé de biguanide est la metformine, avantageusement sous la forme d'un chlorhydrate.

10 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes prises séparément caractérisée en ce que le médicament se présente sous une forme pharmaceutique à usage local.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes prise séparément caractérisée en ce que le médicament contient de 0,02 à
15 2% en poids du dérivé de biguanide ou de son sel pharmaceutiquement acceptable et un excipient approprié.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le dérivés de biguanides ou son sel pharmaceutiquement acceptable est combiné avec au moins un autre
20 principe actif.

10. Utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



25

(I)

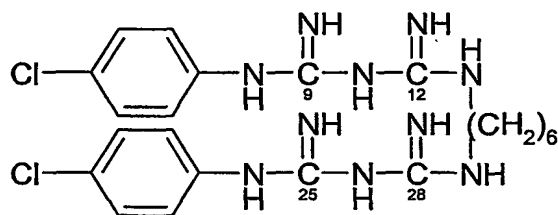
dans laquelle :

les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C₂-C₇, un groupe aryle, un groupe
30 aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C₂-C₇
pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou
tertiaire

- 5 ou de son sel pharmaceutiquement acceptable
à l'exception du composé de formule



pour protéger la peau contre les effets indésirables et/ou inesthétiques des
radiations UVB.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/155 A61K7/48 A61P17/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 822 070 A (SALKIN ANDRE) 20 September 2002 (2002-09-20) the whole document	10
A	----- WO 02/34753 A (BRONK BRIAN SCOTT ; WYTHES MARTIN JAMES (US); NOE MARK CARL (US); PFIZ) 2 May 2002 (2002-05-02) page 29, line 29 - line 32 page 32, line 29	1-7, 9, 10
A	----- WO 01/98256 A (GARG NEERAJ ; YI LIN LI (SE); KAROBIO AB (SE); LITTEN CHRIS (SE); MALM) 27 December 2001 (2001-12-27) page 32, line 32 page 37, line 13 - line 20 ----- -/--	1-7, 9, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2004

Date of mailing of the international search report

22/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002041

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/91696 A (POTIER PIERRE JEAN PAUL ; BAKALA JOANNA (FR); FRANCK GISELE (FR); THAL) 6 December 2001 (2001-12-06) cited in the application the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002041

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2822070	A	20-09-2002	FR 2822070 A1 EP 1247521 A1	20-09-2002 09-10-2002
WO 0234753	A	02-05-2002	AU 1081302 A BG 107653 A BR 0114913 A CA 2425283 A1 CZ 20031083 A3 EE 200300196 A EP 1332146 A2 HR 20030332 A1 HU 0301577 A2 WO 0234753 A2 JP 2004518635 T NO 20031853 A SK 4972003 A3 US 2003096803 A1 ZA 200302190 A	06-05-2002 31-12-2003 01-07-2003 02-05-2002 17-03-2004 15-10-2003 06-08-2003 30-06-2003 28-11-2003 02-05-2002 24-06-2004 23-06-2003 04-05-2004 22-05-2003 28-04-2004
WO 0198256	A	27-12-2001	AU 7248401 A CA 2412161 A1 WO 0198256 A1 EP 1296936 A1 JP 2004501132 T US 2004097589 A1	02-01-2002 27-12-2001 27-12-2001 02-04-2003 15-01-2004 20-05-2004
WO 0191696	A	06-12-2001	FR 2809310 A1 AU 6401101 A BG 107304 A BR 0111142 A CA 2410025 A1 EE 200200657 A EP 1283708 A2 WO 0191696 A2 HU 0302038 A2 JP 2003534359 T MX PA02011622 A NO 20025635 A PL 359063 A1 SK 16582002 A3 US 2003187036 A1	30-11-2001 11-12-2001 30-06-2003 08-04-2003 06-12-2001 15-06-2004 19-02-2003 06-12-2001 29-09-2003 18-11-2003 27-03-2003 21-01-2003 23-08-2004 01-04-2003 02-10-2003

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/155 A61K7/48 A61P17/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 822 070 A (SALKIN ANDRE) 20 septembre 2002 (2002-09-20) le document en entier	10
A	WO 02/34753 A (BRONK BRIAN SCOTT ; WYTHES MARTIN JAMES (US); NOE MARK CARL (US); PFIZ) 2 mai 2002 (2002-05-02) page 29, ligne 29 - ligne 32 page 32, ligne 29	1-7,9,10
A	WO 01/98256 A (GARG NEERAJ ; YI LIN LI (SE); KAROBIO AB (SE); LITTEN CHRIS (SE); MALM) 27 décembre 2001 (2001-12-27) page 32, ligne 32 page 37, ligne 13 - ligne 20	1-7,9,10

-/--



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 décembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/12/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Giacobbe, S

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/91696 A (POTIER PIERRE JEAN PAUL ; BAKALA JOANNA (FR); FRANCK GISELE (FR); THAL) 6 décembre 2001 (2001-12-06) cité dans la demande le document en entier -----	1-10

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2822070	A	20-09-2002	FR 2822070 A1	20-09-2002
			EP 1247521 A1	09-10-2002
WO 0234753	A	02-05-2002	AU 1081302 A	06-05-2002
			BG 107653 A	31-12-2003
			BR 0114913 A	01-07-2003
			CA 2425283 A1	02-05-2002
			CZ 20031083 A3	17-03-2004
			EE 200300196 A	15-10-2003
			EP 1332146 A2	06-08-2003
			HR 20030332 A1	30-06-2003
			HU 0301577 A2	28-11-2003
			WO 0234753 A2	02-05-2002
			JP 2004518635 T	24-06-2004
			NO 20031853 A	23-06-2003
			SK 4972003 A3	04-05-2004
			US 2003096803 A1	22-05-2003
			ZA 200302190 A	28-04-2004
WO 0198256	A	27-12-2001	AU 7248401 A	02-01-2002
			CA 2412161 A1	27-12-2001
			WO 0198256 A1	27-12-2001
			EP 1296936 A1	02-04-2003
			JP 2004501132 T	15-01-2004
			US 2004097589 A1	20-05-2004
WO 0191696	A	06-12-2001	FR 2809310 A1	30-11-2001
			AU 6401101 A	11-12-2001
			BG 107304 A	30-06-2003
			BR 0111142 A	08-04-2003
			CA 2410025 A1	06-12-2001
			EE 200200657 A	15-06-2004
			EP 1283708 A2	19-02-2003
			WO 0191696 A2	06-12-2001
			HU 0302038 A2	29-09-2003
			JP 2003534359 T	18-11-2003
			MX PA02011622 A	27-03-2003
			NO 20025635 A	21-01-2003
			PL 359063 A1	23-08-2004
			SK 16582002 A3	01-04-2003
			US 2003187036 A1	02-10-2003